

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/43609 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Oktober 1998 (08.10.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01557 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. März 1998 (18.03.98) (30) Prioritätsdaten: 197 12 978.1 27. März 1997 (27.03.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WACHTER, Rolf [DE/DE]; Clausthal-Zellerfelder-Strasse 48, D-40595 Düsseldorf (DE). HORLACHER, Peter [DE/DE]; Köhlerstrasse 13, D-88477 Schwendi (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, JP, KR, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: CHITOSANE MICROSPHERES (54) Bezeichnung: CHITOSANMIKROSPHÄREN (57) Abstract <p>The invention relates to chitosane microspheres obtained by mixing chitosane and/or chitosane derivatives with oily elements and by then adding them to alkaline-adjusted surfactant solutions. Lipophilic phases are thus easy to encapsulate and can subsequently, for example, be incorporated as active agent depots into surfactant-containing formulations.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es werden Chitosanmikrosphären vorgeschlagen, die man erhält, indem man Chitosane und/oder Chitosanderivate mit Ölkörpern vermischt und die Mischungen anschließend in alkalisch eingestellte Tensidlösungen einbringt. Auf diese Weise lassen sich lipophile Phasen problemlos verkapseln und können dann beispielsweise als Wirkstoffdepots in tensidhaltige Formulierungen eingearbeitet werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Chitosanmikrosphären

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Chitosanmikrosphären mit einem Gehalt an lipophilen Stoffen, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Wirkstoffdepots zur Einarbeitung in tensidische Formulierungen.

Stand der Technik

Mikrosphären, die in ihrem Inneren einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten und diese zeitverzögert an die äußere Umgebung - in der Regel den menschlichen Körper - abgeben, sind aus dem Stand der Technik bekannt. Üblicherweise ist es zur Herstellung dieser Mikrosphären erforderlich, daß ein Polymer in einem Lösungsmittel aufgelöst oder zumindest suspendiert wird. Damit besteht die Gefahr, daß im Laufe der Herstellung der Produkte eine wenn auch geringe Menge des Lösungsmittels anhaftet. Es ist daher sofort klar, daß an die Auswahl der in Frage kommenden Lösungsmittel, die im folgenden als Trägerphasen bzw. Trägeröle bezeichnet werden, strenge Maßstäbe hinsichtlich ihrer toxikologischen Verträglichkeit gestellt werden müssen. Ein weiteres Problem besteht darin, daß die Herstellung dieser Mikrosphären in aller Regel auch die Extrusion und Feinzerkleinerung der Partikel umschließt, wobei es leicht dazu kommen kann, daß Partikel mit unregelmäßiger Oberfläche entstehen, die für die kontrollierte zeitverzögerte Freisetzung von Wirkstoffen ausgesprochen unvorteilhaft sind. Neben der toxikologischen Unbedenklichkeit müssen die in Betracht kommenden Trägerphasen somit zudem die Herstellung von Mikrosphären mit regelmäßiger Oberflächenbeschaffenheit sicherstellen, so daß sich der freizusetzende Wirkstoff ausschließlich im Inneren der Sphären und nicht an deren Oberfläche befindet.

Aus dem Stand der Technik sind Verfahren zur Herstellung von Partikeln ohne Verwendung eines Lösungsmittels und ohne Einsatz von Extrusions- oder Feinzerkleinerungsmethoden bekannt. So wird z.B. in der **WO 92/21326** die Umwandlung der aus einem Arzneimittelprodukt und biokompatiblen Polymeren bestehenden Mischung in einer flüssigen Zwischenphase durch Erwärmen beschrieben.

Danach wird die besagte Flüssigphase durch Kühlung in eine Feststoffphase umgewandelt und die Grundmasse aus der Feststoffphase ausgewaschen. Letztere liegt auf diese Weise in einer Form vor, die Spuren der kristallinen Struktur der temporären Grundmasse aufweist. Folglich haben die Partikel eine unregelmäßige äußere Oberfläche, sind ganz offensichtlich nicht kugelförmig und weisen somit keine Eigenschaften auf, wie sie für eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes erforderlich wären.

In einem Aufsatz von E.Mathiowitz und R.Langer in **J.Controlled Rel.** **5, 13 (1987)** wird ein Gemisch aus einem Arzneimittelprodukt und einem geschmolzenen Polymer sowie die Suspension dieses Gemisches in einem Lösemittel beschrieben, in dem das ausgewählte Polymer und das spezielle Arzneimittelprodukt nicht miteinander mischbar sind. Nach Stabilisierung der so gewonnenen Emulsion wird die Mischung bis zum Erstarren abgekühlt. Nach diesem Verfahren handelt es sich bei dem Polymer um einen Stoff mit einem niedrigen Schmelzpunkt bzw. um eine Stoffmischung, die ebenfalls niedrig schmelzend ist, so daß das Verfahren bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden kann. Auf diese Weise lassen sich jedoch keine Mikrosphären herstellen, die ausschließlich hochschmelzende Polymere und Wirkstoffe enthalten, zumal die Durchführung des Verfahrens bei höheren Temperaturen zu einem unerwünschten Verkleben der Inhaltsstoffe führen würde. Schließlich weisen die nach diesem Verfahren erhaltenen Sphären nicht nur eine extrem körnige und daher aus den bereits genannten Gründen unvorteilhafte Oberfläche auf, der niedrige Schmelzpunkt der Polymere kann zudem auch die Lagerstabilität der Mikrosphären nachteilig beeinflussen.

Aus der britischen Offenlegungsschrift **GB-A 2246514** ist ein Verfahren bekannt, bei dem man Mikrosphären in einem Gel herstellt und dabei auf die bekannten Methoden der Extrusion und Feinzerkleinerung zurückgreift. Das Verfahren hat aber in Summe den Nachteil, daß ein großer Anteil des wertvollen Wirkstoffs verloren geht und die Herstellung von Mikrosphären mit einer Beladungsstärke von mehr als 15 Gew.-% nicht möglich ist. Aus den beiden französischen Patentschriften **FR-B1 2665360** und **FR-B1 2705323** (SCRAS) sind Verfahren zur Herstellung von Mikrosphären bekannt, bei dem man biokompatible Polymere in einer Trägerphase aus Siliconöl dispergiert und dann den Wirkstoff einbringt. Es werden in der Tat regelmäßige, sphärische Partikel erhalten, die den Wirkstoff in ihrem Innern enthalten, im Hinblick auf die problematischen toxikologischen Eigenschaften von Siliconölen kommt die Verwendung dieser Trägerphasen jedoch nicht länger in Betracht. Aus der internationalen Patentanmeldung **WO 92/06672** (Revlon) ist schließlich die Verkapselung von Antitranspirantien bekannt, bei der man Polymere wie beispielsweise Chitosan einsetzen kann.

Demzufolge hat die komplexe Aufgabe der Erfindung darin bestanden, Mikrosphären zur zeitverzögerten Freigabe von Wirkstoffen, vorzugsweise kosmetischen Ölen, zur Verfügung zu stellen, die sich auf einfachstem Wege herstellen lassen, eine regelmäßige Oberfläche besitzen und zudem noch über eine hohe Biokompatibilität verfügen.

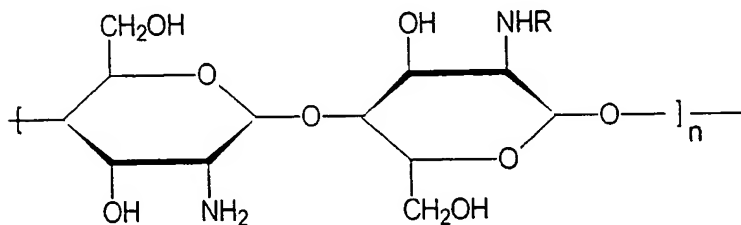
Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Chitosanmikrosphären, die man erhält, indem man Chitosane und/oder Chitosanderivate mit Ölkörpern vermischt und die Mischungen anschließend in alkalisch eingestellte Tensidlösungen einbringt.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß beim Einbringen von Mischungen von Chitosanen bzw. Chitosanderivaten mit Ölkörpern in wäßrige, alkalische Tensidlösungen eine Fällung stattfindet und Mikrosphären entstehen, bei denen die Chitosane die lipophilen Komponenten verkapseln. Abgesehen davon, daß die Mikrosphären feine Perlen mit einer sehr regelmäßigen Oberfläche darstellen und somit sehr ästhetisch aussehen, können auf diese Weise Zubereitungen zur Verfügung gestellt werden, die Ölkörper, gegebenenfalls auch lipophile Wirkstoffe, zeitverzögert freigeben und sich problemlos in wäßrig-tensidische Formulierungen einarbeiten lassen. Ein weiterer Vorteil besteht in der hohen Biokompatibilität der Chitosane als Träger.

Chitosane

Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden - idealisierten - Monomerbaustein enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt (vgl. **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**, 5th Ed., Vol. A6, Weinheim, Verlag Chemie, 1986, S. 231-332). Übersichten zu diesem Thema sind auch beispielsweise von B.Gesslein et al. in **HAPPI** 27, 57 (1990), O.Skaugrud in **Drug Cosm.Ind.** 148, 24 (1991) und E.Onsoyen et al. in **Seifen-Öle-Fette-Wachse** 117, 633 (1991) erschienen. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige

Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Entsprechende Verfahren sind beispielsweise aus **Makromol. Chem. 177, 3589 (1976)** oder der französischen Patentanmeldung **FR-A 2701266** bekannt. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie sie in den deutschen Patentanmeldungen **DE-A1 4442987** und **DE-A1 19537001** (Henkel) offenbart werden, und die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 800.000 bis 1.200.000 Dalton, eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% aufweisen. Neben den Chitosanen als typischen kationischen Biopolymeren kommen im Sinne der Erfindung auch anionisch bzw. nichtionisch derivatisierte Chitosane, wie z.B. Carboxylierungs-, Succinylierungs- oder Alkoxylierungsprodukte in Frage, wie sie beispielsweise in der deutschen Patentschrift **DE-C2 3713099** (L'Oréal) sowie der deutschen Patentanmeldung **DE-A1 19604180** (Henkel) beschrieben werden.

Ölkörper

Als Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C₆-C₁₈-Fettsäuren, Ester von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare C₆-C₂₂-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C₆-C₂₂-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), Dialkylether, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe in Betracht. Die Mikrosphären können die Chitosane und die Ölkörper im Gewichtsverhältnis 1 : 10 bis 10 : 1, vorzugsweise 1 : 5 bis 1 : 8 enthalten.

Hilfs- und Zusatzstoffe

Die erfindungsgemäßen Chitosankapseln, können ferner als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe Emulgatoren, Überfettungsmittel, Stabilisatoren, Wachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Kationpoly-

mere, Siliconverbindungen, biogene Wirkstoffe, Antischuppenmittel, Filmbildner, Konservierungsmittel, Hydrotrope, Solubilisatoren, UV-Lichtschutzfilter, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Farb- und Duftstoffe enthalten.

Als **Emulgatoren** kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C_{6/22}-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Läurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (9) Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate;
- (10) Wollwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE-PS 1165574** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin sowie
- (13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxyierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht.

C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE-PS 20 24 051** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C_{8/18}-Alkylmono- und -oligoglycoside werden insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen hergestellt. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C_{8/18}-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO₃H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C_{12/18}-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Als **Überfettungsmittel** können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acylierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanolamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen. Als **Konsistenzgeber** kommen in erster Linie Fettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete **Verdickungsmittel** sind beispielsweise

Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopole® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Geeignete **kationische Polymere** sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. ein quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinyl-imidazol-Polymere wie z.B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere wie z.B. Amidomethicone, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyldiallylammoniumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide wie z.B. beschrieben in der **FR-A 2252840** sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Miranol.

Geeignete **Siliconverbindungen** sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methyl-phenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Typische Beispiele für **Fette** sind Glyceride, als **Wachse** kommen u.a. Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Montanwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen, z.B. Cetylstearylalkohol oder Partialglyceriden in Frage. Als **Perlglanzwachse** können insbesondere Mono- und Difettsäureester von Polyalkylenglycolen, Partialglyceride oder Ester von Fettalkoholen mit mehrwertigen Carbonsäuren bzw. Hydroxycarbonsäuren verwendet werden. Als **Stabilisatoren** können Metallsalze von Fettsäuren wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden. Unter **biogenen Wirkstoffen** sind beispielsweise Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolpalmitat, Ascorbinsäure, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, Pflanzenextrakte und Vitaminkomplexe zu verstehen. Als **Antischuppenmittel** können Climbazol, Octopirox und Zinkpyrethion eingesetzt werden. Gebräuchliche **Filmbildner** sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chito-

san, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinyl-pyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen. Als **Quellmittel** für wäßrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkyl-modifizierte Carbopoltypen (Goodrich) dienen.

Unter **UV-Lichtschutzfiltern** sind organische Substanzen zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. Typische Beispiele sind 4-Aminobenzoesäure sowie ihre Ester und Derivate (z.B. 2-Ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoat oder p-Dimethylaminobenzoesäureoctylester), Methoxyzimtsäure und ihre Derivate (z.B. 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester), Benzophenone (z.B. Oxybenzon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon), Dibenzoylmethane, Salicylatester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion, 3-(4'-Methyl)benzylidenboran-2-on, Methylbenzylidencampher und dergleichen. Weiterhin kommen für diesen Zweck auch feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage, wie beispielsweise Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Aluminiumoxid, Ceroxid, Zirkoniumoxid, Silicate (Talk) und Bariumsulfat. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Superoxid-Dismutase, Tocopherole (Vitamin E) und Ascorbinsäure (Vitamin C).

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner **Hydrotrope** wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Metholverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche, mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;

- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminosucker wie beispielsweise Glucamin.

Als **Konservierungsmittel** eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure. Als **Insekten-Repellentien** kommen N,N-Diethyl-m-toluamid, 1,2-Pentandiol oder Insect repellent 3535 in Frage, als **Selbstbräuner** eignet sich Dihydroxyaceton. Als **Farbstoffe** können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "**Kosmetische Färbemittel**" der **Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106** zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt. Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% - bezogen auf die Mikrosphären - betragen.

Fällung von Chitosan/Ölkörpermischungen

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chitosanmikrosphären, bei dem man Chitosane und/oder Chitosanderivate mit Ölkörpern vermischt und diese dann in alkalisch eingestellte wäßrige Tensidlösungen einbringt. Hierzu wird eine Lösung des Chitosans bzw. Chitosanderivats in Wasser oder einer Wasser/Glycolsäure-Mischung vorgelegt und unter starker Scherung mit dem Ölkörper sowie gegebenenfalls den weiteren Zusatzstoffen zu einer Dispersion verarbeitet. Falls erforderlich, kann man die Löslichkeit der lipophilen Phase im Chitosan durch Zusatz geeigneter Lösungsvermittler, wie beispielsweise Ethanol, verbessern; die Einsatzmenge der Hydrotrope kann im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 20 bis 50 Gew.-% bezogen auf die Chitosane liegen. In gleicher Weise kann man auch Emulsionen verkapseln. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die Chitosandispersionen bzw. -emulsionen in die wäßrigen Tensidlösungen eingetroppt, wobei Mikrosphären in Form von Perlen mit einem Durchmesser von 0,01 bis 6, vorzugsweise 1 bis 5 mm entstehen, die die lipophile (Wirkstoff-)Phase im Inneren enthalten.

Tenside

Bei dem Fällungsmittel kann es sich um wäßrige Lösungen von anionischen, nichtionischen, kationischen und/oder amphoteren bzw. zwitterionischen Tensiden handeln, die einen Feststoffgehalt im Bereich von 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 35 Gew.-% aufweisen. Typische Beispiele für **anionische Tenside** sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glyce-

rinethersulfonate, α -Methylestersulfonate, Sulfofettsäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkylsulfo succinate, Mono- und Dialkylsulfo succinamate, Sulfo triglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren wie beispielsweise Acyllactylate, Acyltartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für **nichtionische Tenside** sind Fettalkoholpolyglycolether, Alkylphenolpolyglycolether, Fettsäurepolyglycolester, Fettsäureamidpolyglycolether, Fettaminpolyglycolether, alkoxylierte Triglyceride, Mischether bzw. Mischformale, gegebenenfalls partiell oxidierte Alk(en)yloligoglykoside bzw. Glucuronsäurederivate, Fettsäure-N-alkylglucamide, Proteinhydrolysate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), Polyolfettsäureester, Zuckerester, Sorbitanester, Polysorbate und Aminoxide. Sofern die nichtionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für **kationische Tenside** sind quartäre Ammoniumverbindungen und Esterquats, insbesondere quaternierte Fettsäuretrialkanolaminestersalze. Typische Beispiele für **amphotere bzw. zwitterionische Tenside** sind Alkylbetaine, Alkylamidobetaine, Aminopropionate, Aminoglycinate, Imidazoliniumbetaine und Sulfobetaine. Bei den genannten Tensiden handelt es sich ausschließlich um bekannte Verbindungen. Hinsichtlich Struktur und Herstellung dieser Stoffe sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten beispielsweise J.Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", Springer Verlag, Berlin, 1987, S. 54-124 oder J.Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 123-217 verwiesen. Üblicherweise werden Tensidlösungen eingesetzt, die einen pH-Wert im Bereich von 7,5 bis 10, vorzugsweise 8 bis 9 aufweisen. Demzufolge kann man Tenside, die unter alkalischen Bedingungen nicht längere Zeit stabil sind, wie beispielsweise estergruppenhaltige Verbindungen, zwar einsetzen, ihre Verwendung ist jedoch weniger bevorzugt. Vorzugsweise werden milde Tenside wie beispielsweise Alkylethersulfate, Alkylpolyglucoside und/oder Betaine eingesetzt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Chitosanmikrosphären weisen nicht nur ein ästhetisches Erscheinungsbild auf, sondern geben die im Innern gespeicherte lipophile Phase, die zudem auch eine Vielzahl von Wirkstoffen für die Pharmazie enthalten kann, zeitverzögert und sehr gleichmäßig frei. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung der Chitosanmikrosphären als Wirkstoffdepots zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen, in denen sie in Mengen von 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - enthalten sein können.

Beispiele

In einer Rührapparatur wurden unter starker Scherung wäßrige Chitosanlösungen (Feststoffgehalt 1 Gew.-%) und Ölkörper sowie gegebenenfalls Lösungsvermittler zu Dispersionen verarbeitet. Diese wurden anschließend tropfenweise in alkalische eingestellte Tensidlösungen (Feststoffgehalt 15 Gew.-%) eingebracht. Die Mikrosphären wurden unmittelbar in Form von Perlen mit einem Durchmesser von 1 bis 5 mm gefällt und konnten durch Abdekantieren der überstehenden wäßrigen Phase erhalten werden. Die Einzelheiten der Versuche sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Chitosanmikrosphären (Mengenangaben als Gew.-%)

	1	2	3	4	5	6
Dispersion						
Chitosan (Hydagen® CMF)	10	-	-	20	30	25
Chitosan (Hydagen® HCMF)	-	10	-	-	-	-
Succinyliertes Chitosan	-	-	15	-	-	-
Caprylic/Capric Triglyceride	80	-	-	-	-	-
Almond Oil	-	80	-	-	-	-
Dicaprylylic Ether	-	-	85	-	-	-
Octyldodecanol	-	-	-	70	-	-
Dimethicone	-	-	-	-	60	-
Vitamin E (40 Gew.-%ig in Ethanol)	-	-	-	-	-	25
Ethanol	10	10	-	10	10	-
Tensidphase (pH = 8,5)						
Sodium Laureth Sulfate	100	50	45	-	-	-
Coco Glucosides	-	50	25	100	50	-
Cocamidopropyl Betaine	-	-	30	-	50	100

Patentansprüche

1. Chitosanmikrosphären, dadurch erhältlich, daß man Chitosane und/oder Chitosanderivate mit Ölkörpern vermischt und die Mischungen anschließend in alkalisch eingestellte Tensidlösungen einbringt.
2. Chitosanmikrosphären nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie Chitosane mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 800.000 bis 1.200.000 Dalton, einer Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPas, einem Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einen Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% enthalten.
3. Chitosanmikrosphären nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie Carboxylierungs-, Succinylierungs- oder Alkoxylierungsprodukte von Chitosanen enthalten.
4. Chitosanmikrosphären nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie Ölkörper enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Guerbetalkoholen auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, Estern von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Estern von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Estern von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, Estern von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceriden auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, flüssigen Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C₆-C₁₈-Fettsäuren, Estern von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, pflanzliche Ölen, verzweigten primären Alkoholen, substituierten Cyclohexanen, linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholcarbonaten, Guerbetcarbonaten, Estern der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C₆-C₂₂-Alkoholen, Dialkylethern, Siliconölen und/oder aliphatischen bzw. naphthenischen Kohlenwasserstoffen.
5. Chitosanmikrosphären nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie die Chitosane und die Ölkörper im Gewichtsverhältnis 1 : 10 bis 10 : 1 enthalten.
6. Chitosanmikrosphären nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe Emulgatoren, Überfettungsmittel, Stabilisatoren, Wachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Kationpolymere, Siliconverbindungen, biogene Wirkstoffe, Antischuppenmittel, Filmbildner, Konservierungsmittel, Hydrotrope, Solubilisatoren, UV-Lichtschutzfilter, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Farb- und Duftstoffe enthalten.

7. Verfahren zur Herstellung von Chitosanmikrosphären, bei dem man Chitosane und/oder Chitosanderivate mit Ölkörpern vermischt und diese dann in alkalisch eingestellte wäßrige Tensidlösungen einbringt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Lösungen von anionischen, nichtionischen, kationischen und/oder amphoteren bzw. zwitterionischen Tensiden einsetzt.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 7 und 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Tensidlösungen einsetzt, die einen pH-Wert im Bereich von 7,5 bis 10 aufweisen.
10. Verwendung von Chitosanmikrosphären nach Anspruch 1 als Wirkstoffdepots zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 7/48, 7/06, 7/00, 9/16		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/43609
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Oktober 1998 (08.10.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01557		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, JP, KR, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. März 1998 (18.03.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 12 978.1 27. März 1997 (27.03.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 21. Januar 1999 (21.01.99)	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WACHTER, Rolf [DE/DE]; Clausthal-Zellerfelder-Strasse 48, D-40595 Düsseldorf (DE). HORLACHER, Peter [DE/DE]; Köhlerstrasse 13, D-88477 Schwendi (DE).			
(54) Title: CHITOSANE MICROSPHERES			
(54) Bezeichnung: CHITOSANMIKROSPHÄREN			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to chitosane microspheres obtained by mixing chitosane and/or chitosane derivatives with oily elements and by then adding them to alkaline-adjusted surfactant solutions. Lipophilic phases are thus easy to encapsulate and can subsequently, for example, be incorporated as active agent depots into surfactant-containing formulations.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Es werden Chitosanmikrosphären vorgeschlagen, die man erhält, indem man Chitosane und/oder Chitosanderivate mit Ölkörpern vermischt und die Mischungen anschließend in alkalisch eingestellte Tensidlösungen einbringt. Auf diese Weise lassen sich lipophile Phasen problemlos verkapseln und können dann beispielsweise als Wirkstoffdepots in tensidhaltige Formulierungen eingearbeitet werden.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/01557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K7/48 A61K7/06 A61K7/00 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 05810 A (DANBIOSYST UK :WATTS PETER JAMES (GB); ILLUM LISBETH (GB)) 29 February 1996 see the whole document ---	1-10
P, A	DE 196 04 180 A (HENKEL KGAA) 7 August 1997 cited in the application see the whole document ---	1-10
A	DE 44 42 987 A (HENKEL KGAA :NORWEGIAN INST OF FISHERIES AN (NO)) 5 June 1996 cited in the application see the whole document ---	1-10
A	WO 93 17784 A (COLETICA) 16 September 1993 see the whole document ---	1-10
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 1998

Date of mailing of the international search report

30/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sierra Gonzalez, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/EP 98/01557

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 96 00056 A (YISSUM RES DEV CO ;MAGDASSI SCHLOMO (IL); MUMCUOGLU KOSTA (IL); BA) 4 January 1996 see the whole document -----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/01557

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9605810 A	29-02-1996	AU 688566 B AU 3262695 A CA 2197062 A EP 0776195 A FI 970694 A GB 2305124 A JP 10508004 T NO 970507 A	12-03-1998 14-03-1996 29-02-1996 04-06-1997 19-02-1997 02-04-1997 04-08-1998 05-02-1997
DE 19604180 A	07-08-1997	EP 0789034 A JP 9221503 A	13-08-1997 26-08-1997
DE 4442987 A	05-06-1996	AT 154038 T AU 690763 B AU 3984095 A CN 1138336 A DE 59500291 D DK 135195 A DK 737211 T WO 9616991 A EP 0737211 A ES 2102916 T FI 963048 A GR 3024139 T JP 9505633 T NO 962351 A PL 315807 A	15-06-1997 30-04-1998 19-06-1996 18-12-1996 10-07-1997 03-06-1996 29-12-1997 06-06-1996 16-10-1996 01-08-1997 01-08-1996 31-10-1997 03-06-1997 06-06-1996 09-12-1996
WO 9317784 A	16-09-1993	FR 2688422 A AT 143830 T CA 2131530 A DE 69305328 D DE 69305328 T EP 0630287 A JP 7508208 T US 5562924 A	17-09-1993 15-10-1996 16-09-1993 14-11-1996 03-04-1997 28-12-1994 14-09-1995 08-10-1996
WO 9600056 A	04-01-1996	US 5518736 A AU 2573795 A EP 0772434 A	21-05-1996 19-01-1996 14-05-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/01557

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9600056 A		US 5753264 A	19-05-1998

PCT/EP 98/01557

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

TPK 6 A61K

Kategorie:	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------	--	--------------------

A	WO 96 05810 A (DANBIOSYST UK ;WATTS PETER JAMES (GB); ILLUM LISBETH (GB)) 29. Februar 1996 siehe das ganze Dokument ---	1-10
P,A	DE 196 04 180 A (HENKEL KGAA) 7. August 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	DE 44 42 987 A (HENKEL KGAA ;NORWEGIAN INST OF FISHERIES AN (NO)) 5. Juni 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	WO 93 17784 A (COLETICA) 16. September 1993 siehe das ganze Dokument	1-10

-/-

Y Siehe Anhang Patentfamilie

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Sierra Gonzalez, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter: nales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01557

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 96 00056 A (YISSUM RES DEV CO ;MAGDASSI SCHLOMO (IL); MUMCUOGLU KOSTA (IL); BA) 4. Januar 1996 siehe das ganze Dokument -----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01557

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9605810 A	29-02-1996	AU 688566 B	12-03-1998
		AU 3262695 A	14-03-1996
		CA 2197062 A	29-02-1996
		EP 0776195 A	04-06-1997
		FI 970694 A	19-02-1997
		GB 2305124 A	02-04-1997
		JP 10508004 T	04-08-1998
		NO 970507 A	05-02-1997
DE 19604180 A	07-08-1997	EP 0789034 A	13-08-1997
		JP 9221503 A	26-08-1997
DE 4442987 A	05-06-1996	AT 154038 T	15-06-1997
		AU 690763 B	30-04-1998
		AU 3984095 A	19-06-1996
		CN 1138336 A	18-12-1996
		DE 59500291 D	10-07-1997
		DK 135195 A	03-06-1996
		DK 737211 T	29-12-1997
		WO 9616991 A	06-06-1996
		EP 0737211 A	16-10-1996
		ES 2102916 T	01-08-1997
		FI 963048 A	01-08-1996
		GR 3024139 T	31-10-1997
		JP 9505633 T	03-06-1997
		NO 962351 A	06-06-1996
		PL 315807 A	09-12-1996
WO 9317784 A	16-09-1993	FR 2688422 A	17-09-1993
		AT 143830 T	15-10-1996
		CA 2131530 A	16-09-1993
		DE 69305328 D	14-11-1996
		DE 69305328 T	03-04-1997
		EP 0630287 A	28-12-1994
		JP 7508208 T	14-09-1995
		US 5562924 A	08-10-1996
WO 9600056 A	04-01-1996	US 5518736 A	21-05-1996
		AU 2573795 A	19-01-1996
		EP 0772434 A	14-05-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01557

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9600056 A		US 5753264 A	19-05-1998